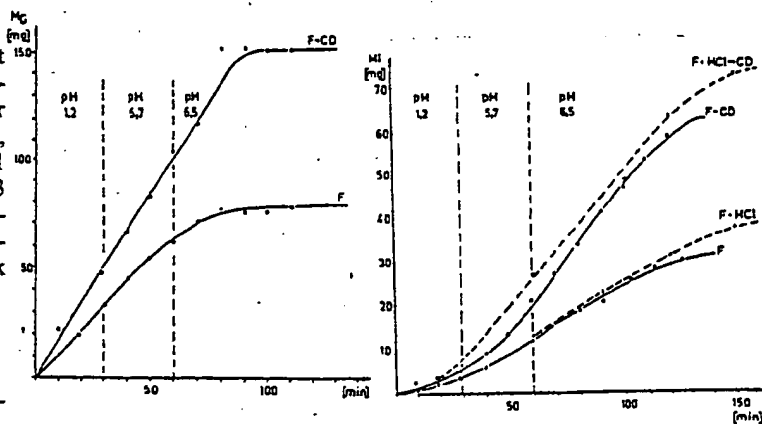



 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>3</sup> :  C08B 37/16	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 82/ 04052  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 25. November 1982 (25.11.82)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/HU82/00024 (22) Internationales Anmeldedatum: 12. Mai 1982 (12.05.82) (31) Prioritätsaktenzeichen: 1286/81 (32) Prioritätsdatum: 12. Mai 1981 (12.05.81) (33) Prioritätsland: HU (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): CHINOIN GYÓGYSZER- ÉS VEGYÉSZETI TER- MÉKEK GYÁRA R.T. [HU/HU]; Tó utca 1-5, H- 1045 Budapest IV, (HU). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : SZEJTLI, József [HU/ HU]; Endrődi S. u. 38-40, H-1026 Budapest (HU). STADLER, Ágnes [HU/HU]; Népstadion ut 18., H- 1143 Budapest (HU). VIKMON, Mária [HU/HU]; Endrődi S. u. 24., H-1026 Budapest (HU). KORBO- NITS, Dezső [HU/HU]; Vérhalom ut 27/d, H-1025 Budapest (HU). VIRÁG, Sándor [HU/HU]; Sallai I. u. 29/a, H-1136 Budapest (HU). TURCSÁN, István [HU/HU]; Őrs vezér tér 11., H-1148 Budapest (HU). KISS, Pál [HU/HU]; Vetés ut 82., H-1046 Budapest (HU).		(74) Anwalt: PATENTBUREAU DANUBIA; Bajcsy-Zsi- linszky ut 16, H-1051 Budapest V (HU). (81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (eu- ropäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK, FI, FR (europäisches Pa- tent), GB (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, SE (europäisches Patent), SU, US. Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.
(54) Title: METHOD FOR THE PREPARATION OF INCLUSION COMPLEXES DERIVED FROM N-[1-PHENY- LE-ETHYLE]-3,3-DIPHENYLE-PROPYLAMINE RESPECTIVELY FROM THE HYDROCHLORYDE THEREOF AND FROM CYCLODEXTRINE (54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON INKLUSIONSKOMPLEXEN VON N-[1-PHENYLÄ- THYL]-3,3-DIPHENYLPROPYLAMIN. BZW. DESSEN HYDROCHLORID MIT CYCLODEX- TRIN (57) Abstract The method is characterized by the fact that the base N-[1-phenyle-ethyle]-3,3-diphenyl-pro- pylamine or its hydrochloride is reacted under stirring at a temperature ranging from 4 to 60°C, in an aqueous and/or ethanolic medium with 1 mmole (calculated on the base) or with 1 to 3 mmole (calculated on the hydrochloride) of cyclo- dextrine; with a view to prepearing the hydroch- lorhyde of the complex, the resultant complex may be treated with hydrochloric acid. (57) Zusammenfassung Dieser Verfahren ist dadurch gekennzeich- net, dass man die N-[1-Phenyläthyl]-3,3-diphenyl- propylamin Base oder deren Hydrochlorid im wässrigen und/oder äthanolischen Medium auf die Base berechnet mit 1 mMol und auf das Hydrochlorid berechnet mit 1-3 mMol Cyclodextrin unter Rühren bei 4-60°C umsetzt und erwünsch- tenfalls zur Herstellung des Hydrochlorid Komplexes den erhaltenen Komplex mit Salzsäure behandelt.		



**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	KR	Republik Korea
AU	Australien	LI	Liechtenstein
BE	Belgien	LK	Sri Lanka
BG	Bulgarien	LU	Luxemburg
BR	Brasilien	MC	Monaco
CF	Zentrale Afrikanische Republik	MG	Madagaskar
CG	Kongo	MR	Mauritanien
CH	Schweiz	MW	Malawi
CM	Kamerun	NL	Niederlande
DE	Deutschland, Bundesrepublik	NO	Norwegen
DK	Dänemark	RO	Rumänien
FI	Finnland	SD	Sudan
FR	Frankreich	SE	Schweden
GA	Gabun	SN	Senegal
GB	Vereinigtes Königreich	SU	Soviet Union
HU	Ungarn	TD	Tschad
JP	Japan	TG	Togo
KP	Demokratische Volksrepublik Korea	US	Vereinigte Staaten von Amerika

VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON INKLUSIONSKOMPLEXEN VON  
N-/1-PHENYLÄTHYL/-3,3-DIPHENYLPROPYLAMIN BZW. DESSEN  
HYDROCHLORID MIT CYCLODEXTRIN

TECHNISCHES GEBIET

5           Der Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren  
zur Herstellung von Inklusionskomplexen von N-/1-Phenyl-  
äthyl/-3,3-diphenylpropylamin bzw. dessen Hydrochlorid  
mit Cyclodextrin. Das Verfahren besteht darin, dass man  
10       die N-/1-Phenyläthyl/-3,3-diphenylpropylamin-Base bzw.  
deren Hydrochlorid in wässrigem und/oder äthanolischem  
Medium unter Rühren bei 4-60 °C mit Cyclodextrin umsetzt  
und erwünschtenfalls den erhaltenen Komplex der Base mit  
Cyclodextrin mit Salzsäure behandelt.

STAND DER TECHNIK

15           N-/1-Phenyläthyl/-3,3-diphenylpropylamin /weiter-  
hin Phendilin genannt/ ist ein koronardilatierendes  
Calcium antagonistischer Wirkstoff dessen Herstellung in  
HU-PS 150 534 beschrieben ist. Der Stoff ist eine ölige  
20       Flüssigkeit, deren Hydrochlorid Salz unter den Handels-  
namen Sensit als Medikament bekannt ist. Eine feste  
Medikamentform kann nur aus dem Hydrochlorid hergestellt  
werden. Phendilin-hydrochlorid ist mit Wasser nur schlecht  
benetzbar, der Stoff ist ausdrücklich hydrophob. Die  
25       Geschwindigkeit der Resorption des Phendilins sowie das  
Mass der Resorption sind nicht genügend.



- 2 -

DARSTELLUNG DER ERFINDUNG

Unser Ziel war die Ausarbeitung eines solchen Verfahrens mit welchem Phendilin und dessen Hydrochlorid in eine schneller und besser lösende Form gebracht werden kann wodurch die Geschwindigkeit und das Mass der Resorption wesentlich verbessert werden kann.

Es wurde gefunden, dass wenn man Phendilin oder dessen Hydrochlorid in einen Cyclodextrin Inklusionskomplex überführt, löst sich der so erhaltene Komplex bei einem der Magensäure entsprechenden pH-Wert und Temperatur, viel schneller und in grösserer Konzentration, als das ursprüngliche Molekül.

Wie bekannt, sind die Cyclodextrin Moleküle zylinderförmig mit einer apolaren inneren Oberfläche, die dadurch hydrophobe Moleküle in Form von Inklusionskomplexen binden können. Ein solches hydrophobes Molekül kann Phendilin oder dessen Hydrochlorid sein, die in Wasser sehr schwer löslich sind.

Es wurde gefunden, dass wenn man Phendilin mit Cyclodextrinen umgesetzt, so bilden zwei Cyclodextrin Moleküle mit einem Phendilin Molekül einen Inklusionskomplex, der überraschenderweise in einer dem pH-Wert der Magensäure entsprechender wässrigen Salzsäure-Lösung eines der Cyclodextrinmoleküle verliert und mit grosser Geschwindigkeit in einen molekularen dispersen Zustand übergeht. So kann eine wesentlich bessere Löslichkeit und dadurch auch eine bessere biologische Anwendbarkeit beobachtet werden.

Wenn man die Cyclodextrine und Phendilin in einem wässrigen und/oder äthanolischen Medium intensiv rührt verdrängt das Phendilin-Molekül die in dem inneren Teil des Hohlraums des Cyclodextrins vorkommenden Wassermoleküle, bringt eine apolare-apolare Gegenwirkung zu-



- 3 -

stande, wodurch der Inklusionskomplex entsteht.

5 Dieses mit Salzbildung kombiniertes und mit teil-  
weiser Cyclodextrin-Eliminierung begleitetes intensives  
Lösungsverfahren der mit Cyclodextrinen durchführbaren  
Molekulärkapsulierung ist unseres Wissens neu. Das Wesen  
des Verfahrens besteht darin, dass das Gastmolekül in dem  
mit dem nicht ionischen Gastmolekül gebildeten Cyclo-  
dextrin Inklusionskomplex ionisiert wird, worauf infolge  
10 der ionischen Bindung eine grosse Ladungsintensität und  
hydratierter Zustand auftritt worauf der Cyclodextrin-  
Überzug vom Gastmolekül abgestossen wird. Falls der  
Inklusionskomplex eines im Wasser schwer löslichen eine  
kristalline Gitterstruktur aufweisenden, nicht-ionischen  
Gastmoleküls in einen ionischen Zustand übergeführt wird,  
15 zerfällt das Kristallgranul explosiv und übergeht in  
einen molekularen dispersen Zustand, also die ganze Menge  
löst sich auf.

Die so gebildete Molekülstruktur ist relativ gut  
löslich, weil das eine Ende des Moleküls infolge der  
20 Ionisierung hydratisiert ist und das andere Ende - das  
übrigens stark apolar ist und das verursacht die schwere  
Löslichkeit des Moleküls - ist von der äusseren Seite  
mit einem hydrophilen Cyclodextrin Ring überzogen.

Phendilin ist in Wasser unlöslich, aber auch sein  
25 Hydrochlorid ist ausserordentlich schwer löslich. Falls  
die freie Base mit Salzsäure behandelt wird, so ver-  
hindert das auf der Oberfläche der Basis-Öltropfen ge-  
bildete stark hydrophobe Hydrochlorid die Lösung und so-  
gar die weitere Salzbildung. Wenn ein Phendilin Molekül  
30 mit zwei Cyclodextrin Molekülen einen Inklusionskomplex  
bildet, erhalten wir eine in Wasser relativ schwer  
lösliche kristalline Substanz.



- 4 -

5           Gelangt aber dieser Inklusionskomplex in ein  
saures Medium /z.B. in die Magensäure/ wird das Phendilin  
Stickstoffatom durch Protonaufnahme ionisiert und stösst  
den in der Nähe des Stickstoffatoms vorliegenden Cyclo-  
dextrinring von sich ab. Als Ergebnis entsteht eine  
solche Struktur in welcher der ionische Phenyläthylamino  
Teil des Phendilins frei und zum grössten Teil hydratisiert  
vorliegt und die apolare Diphenylpropylgruppe bildet mit  
einem Molekül Cyclodextrin einen Komplex. Also aus einem  
10   2:1 Komplex entsteht in säurem Medium ein 1:1 Komplex  
also der Phendilin-Cyclodextrin Komplex geht in einem  
säuren Zustand sehr schnell in einen molekularen dispersen  
Zustand über, das heisst, der Komplex löst sich auf.

15           Der Cyclodextrin Komplex des Phendilins sowie sei-  
nes Hydrochlorids löst sich gut im Wasser. Der Komplex von  
molarem Verhältnis 2:1 der Basisform sowie der Komplex von  
molarem Verhältnis 1:1 des Hydrochlorids /Wirkstoffgehalt  
durchschnittlich 11% bzw. 21%/ lösen sich viel besser als  
das Phendilin-hydrochlorid und auch die biologische Aktivi-  
tät ist auch viel stärker, die zur Verwendung zur Her-  
20   stellung von Medikamenten geeignet ist.

25           Zur Beurteilung der biologischen Wirksamkeit wurde  
es untersucht, wie weit die Auslösung und Resorption des  
Phendilins und Phendilin-hydrochlorids unter in vitro Um-  
ständen durch die Einschliessung des Wirkstoffes mit Cyclo-  
dextrin in einem Inklusionskomplex beeinflusst wird.

30           Die in vitro Ausführung der Untersuchungen wurde  
damit begründet, dass die Messungen auf dieser Weise bes-  
ser reproduziert werden können und die Streuung geringer  
ist, als wenn die Messungen in vivo ausgeführt gewesen  
wären.

Die Auslösung und die Resorption sind hintereinander folgende, in grossem Masse und gegenseitig von einander abhängige Prozesse. Unter physiologischen Umständen



- 5 -

wird die Resorption einerseits von den auf der Resorptionsstelle herrschenden pH-Verhältnissen, anderseits von der Aufenthaltszeit des Pharmakons auf der Resorptionstelle stark beeinflusst.

- 5 Die durchschnittliche Aufenthaltszeit des Medikamentes und die pH-Werte in einigen Segmenten des Magen-Darm Systems sind wie folgt:

	Im Magen	0-30 Min.	pH = 1,2
10	Am Beginnabschnitt des Dünndarmes	30-60 Min.	pH = 5-6
	In den weiteren Segmenten des Dünndarmes	60-360 Min.	pH = 6-7

- 15 Demgemäss wurden die Untersuchungen ausgeführt.

Die Resorptions-Untersuchungen wurden mit einem Sartorius SM 16750 Resorptions Modell-Instrument durchgeführt, mit welchem die Resorption aus dem Magen und Darm mit Hilfe der verwendeten Membranen sehr gut modelliert werden kann. Auf Grund des Ergebnisses der durchgeführten Untersuchungen wurden die Diffusions-  $/K_d/$  und die Resorptionsgeschwindigkeitskonstante  $/K_i/$  auf die untergesuchten Stoffe berechnet. Die Ergebnisse sind in der Tabelle unten angegeben.

25	Stoff	$K_d \text{ [cm}^2 \text{ min}^{-1}]$ aus dem Darm	$K_i \text{ [min}^{-1}]$ aus dem Darm
	Phendilin	$6.9 \times 10^{-4}$	$5.1 \times 10^{-3}$
30	Phendilin- $\beta$ -Cyclodextrin-Komplex	$1.42 \times 10^{-3}$	$1.24 \times 10^{-2}$
	Phendilin-hydrochlorid	$6.7 \times 10^{-4}$	$4.9 \times 10^{-3}$
	Phendilin-hydrochlorid- $\beta$ -Cyclodextrin-Komplex	$1.71 \times 10^{-3}$	$1.52 \times 10^{-2}$



- 6 -

Bei einer Resorption aus Darm ist der Wert von  $K_d$ , sowie von  $K_i$  um mehr als 100% durch Komplexbildung gestiegen.

5 Die Bestimmung der gelösten  $M_G$  und resorbierten  $M_i$  der Wirkstoffmenge wurde mit einem Löse-Modell-Instrument des Typs Sartorius SM 16751 durchgeführt. H. Stricker: Pharm. Ind. 33, 157 /1971/;  
H. Stricker: Drugs in Germany 14, 93 /1971/7.

10 Die Zeitabhängigkeit der Auslösung des Phendilins und des Phendilin-Cyclodextrin-Komplexes in den einzelnen Abschnitten des Magen-Darm Systems wird im Diagramm Nr. 1. dargestellt, wo F die Auslösung des Phendilins, F-CD die Auslösung des Phendilin-Cyclodextrin-Komplexes zeigt.

15 Die aus dem Darm in der hundertsten Minute ausgelöste Phendilin-Basismenge ist 75 mg, während die des Phendilin-Cyclodextrin-Komplexes 150 mg ist.

Die resorbierte Menge des Phendilins, bzw. Phendilin-Cyclodextrin-Komplexes und des Phendilin-hydrochlorids bzw. Phendilin-hydrochlorid-Cyclodextrin-Komplexes aus dem Magen-Darmtrakt wird im Diagramm Nr. 2. dargestellt, wo sich F auf die resorbierte Menge des Phendilins, F-CD sich auf die des Phendilin-Cyclodextrin-Komplexes, FHCl sich auf die des Phendilin-hydrochlorids und FHCl-CD sich auf die des Phendilin-hydrochlorid-Cyclodextrin-Komplexes bezieht.

20  
25

Im Einklang mit den Auslösungswerten stieg die aus dem Darmtrakt resorbierte Wirkstoffmenge im Falle der Base sowie des Salzes auf fast das Zweifache als Ergebnis der Komplexbildung. Dadurch ist die Eintragung einer cca. halb so grossen Dosis zu Erreichung eines gleichen Effektes nötig.

30

Während der toxikologischen Untersuchungen wurde die akute Toxizität des Phendilins, bzw. Phendilin-Cyclo-





- 7 -

dextrin-Komplexes und des Phendilin-hydrochlorids bzw. des Phendilin-hydrochlorid-Cyclodextrin-Komplexes auf Mäusen, intraperitoniär untersucht.

Die zu untersuchenden Stoffe wurden mit Hilfe von 5 %-igem Tween 80 je 10-Mäuse-Männchen und 10 Mäusen in jeder Gruppe gegeben. Die Dosis wurde im Fall der Komplexe auf Phendilin-Wirkstoff berechnet. Die Resultate sind in der unterfolgenden Tabelle zusammengefasst:

10	<u>Intraperitoniäre Anwendung</u>		
		Beobachtungszeit	LD <sub>50</sub> /mg/kg/
	Phendilin	24 Stunden	47,54
15	Phendilin-Cyclodextrin-Komplex	24 "	157,47
	Phendilin-hydrochlorid	1 "	81,14
	Phendilin-hydrochlorid-Cyclodextrin-Komplex	1 "	160,55
20	<u>Perorale Anwendung</u>		
	Phendilin	72 Stunden	512,41
	Phendilin-Cyclodextrin-Komplex	72 "	624,65
	Phendilin-hydrochlorid	24 "	522,24
	Phendilin-hydrochlorid-Cyclodextrin-Komplex	24 "	954,88

Die erfindungsgemäss hergestellten Phendilin-Cyclodextrin Komplexe sind weisse, pulverförmige mikrokristalline Stoffe, die als Wirkstoffe von pharmazeutischen Präparaten verwendet werden können. Diese Präparate enthalten ausser der wirksamen Menge des Cyclodex-



- 8 -

trin-Phendilin Komplexes als Wirkstoff gegebenenfalls pharmazeutisch anwendbare inorganische und organische Trägerstoffe.

5 Die Präparate können in Form von Tabletten, Dragées, Kapseln oder Syrup usw. verabreicht werden. Die Präparate enthalten den Wirkstoff vermischt mit Verdünnungsmitteln, Laktose, Dextrose, Sacharose, Glycin, und/oder Gleitmitteln, z.B. Kieselguhr, Talkum, Stearinsäure, und deren Salzen mit Polyäthylenglykol, Bindemitteln, Füllstoffen, Farbstoffen, den Geschmack ver-  
10 bessernden Mitteln usw. Die Präparate können gegebenenfalls weitere biologisch aktive Wirkstoffe enthalten. Die Präparate können durch bekannte Tablettierungs-, Granulierungs- und Homogenisierungsmethoden hergestellt  
15 werden. Der Wirkstoffgehalt beträgt etwa 10-40%. Die Dosierung hängt von verschiedenen Faktoren wie z.B. von der Art der Verabreichung, von dem Zustand und Alter des Patienten ab.

20 Die weiteren Einzelheiten der Erfindung sind den untenstehenden Beispielen zu entnehmen.

#### Beispiel 1

10 g 15% Wasser enthaltendes /7,5 mMol/  $\beta$ -Cyclodextrin werden bei Raumtemperatur in 40 ml Wasser suspendiert und 0,96 g /3 mMol/ Phendilin wird in 2 ml 96 Vol.  
25 %-igem Äthanol unter intensivem Rühren zugetropft. Die Suspension wird weitere 5 Stunden gerührt, filtriert und getrocknet.

Man erhält 9,2 g eines 9,7 Gew.% Phendilin enthaltenden Phendilin- $\beta$ -Cyclodextrin Komplexes. Das Produkt  
30 ist ein weisses Pulver das keinen charakteristischen Schmelzpunkt zeigt.

Die Bestimmung des Phendilin-Gehaltes des Komplexes: Man löst 0,05 g Produkt in 25 ml 50 Vol. %-igem Äthanol und man photometriert das Produkt bei 258 nm Wellenlänge

- 9 -

gegen 50 Vol. %-igen Äthanol. Der Phendilin-Gehalt wird mittels der Kalibrationskurve festgestellt.

#### Beispiel 2

Man löst 26,8 g /20 mMol/ 15% Wasser enthaltendes  $\beta$ -Cyclodextrin in einem Gemisch von 350 ml Wasser und 50 ml 96 Vol. %-igem Äthanol bei 60 °C und man gibt binnen einer halben Stunde ein Gemisch von 3,15 g /10 mMol/ Phendilin und 40 ml 96 Vol. %-igem Äthanol unter intensivem Rühren zu. Das Gemisch wird in 6 Stunden auf Raumtemperatur abgekühlt und über Nacht bei +4 °C stehen gelassen. Das ausgeschiedene kristalline Produkt wird filtriert und an Luft getrocknet. Man erhält 28,4 g Phendilin- $\beta$ -Cyclodextrin Komplex, der 10,7 Gew. % Phendilin enthält.

#### Beispiel 3

Man suspendiert 13,3 g /10 mMol/ 15 % Wasser enthaltendes  $\beta$ -Cyclodextrin in 10 ml destilliertem Wasser in einer Reibschale. Man gibt die Lösung von 1,55 g /5 mMol/ Phendilin in 5 ml 96 Vol. %-igem Äthanol zu. Man erhält eine verdünnte Suspension, die durch ständige Triturierung homogenisiert wird. Nach etwa 30 Minuten wird die Suspension wie eine Salbe, die in einem Exsikkator verbreitet und 24 Stunden über Phosphorpentoxid getrocknet wird. Der lösungsmittelfreie und wasserfreie Komplex wird pulverisiert.

Man erhält 12,5 g Phendilin- $\beta$ -Cyclodextrin. Phendilin-Gehalt: 11,8 Gew. %.

#### Beispiel 4

Man löst 2,1 g /1,4 mMol/ 15 % Wasser enthaltendes  $\gamma$ -Cyclodextrin in 15 ml Wasser bei 40 °C. Man tropft unter Rühren ein Gemisch von 0,158 g /0,5 mMol/ Phendilin in 1 ml 96 Vol. %-igem Äthanol zu. Die Kristallausscheidung ist schon während der Zugabe zu beobachten. Die Suspension wird in 2 Stunden auf Raumtemperatur abgekühlt und über



-10 -

Nacht bei +4 °C gelagert. Nach Filtrieren und Luftrocknen erhält man 0,66 g Phendilin- $\gamma$ -Cyclodextrin, Phendilingehalt: 11,3 Gew. %.

#### Beispiel 5

- 5            1,0 g /1,0 mMol/ 3,3 % Wasser enthaltendes  $\alpha$ -Cyclodextrin löst man bei 40 °C in 7 ml destilliertem Wasser. Unter Rühren tropft man ein Gemisch von 0,158 g /0,5 mMol/ Phendilin in 1 ml 96 Vol. %-igem Äthanol zu. Während der Zugabe sind die ersten Kristalle ausgeschieden. Die Suspension wird in 2 Stunden auf Raumtemperatur abgekühlt und über Nacht bei +4 °C stehen gelassen. Das Gemisch wird
- 10            filtriert und getrocknet.

Man erhält 0,5 g Phendilin- $\alpha$ -Cyclodextrin mit einem Phendilingehalt von 12,2 Gew. %.

#### Beispiel 6

- 15            Man löst 1,8 g eines 11 % Wasser haltiges Cyclo-dextrin-Gemisches /Zusammensetzung auf den Trockensubstanzgehalt aufgrund von HPLC chromatographischer Analyse: 70 %  $\beta$ -Cyclodextrin, 20 %  $\gamma$ -Cyclodextrin, 10 %  $\alpha$ -Cyclodextrin, durchschnittliches Molgewicht: 1151, mMol-Zahl: 1,4/ in einem Gemisch von 20 ml destilliertem Wasser und 3 ml 96 Vol. %-igem Äthanol bei 60 °C auf. Unter intensivem Rühren wird ein Gemisch von 0,22 g /0,7 mMol/ Phendilin in 2 ml 96 Vol. %-igem Äthanol zugetropft. Das Gemisch wird
- 20            in 3 Stunden auf Raumtemperatur gekühlt und über Nacht bei +4 °C stehen gelassen. Das ausgeschiedene kristalline Produkt wird filtriert und an Luft getrocknet.
- 25            Man erhält 1,3 g des Produktes, Phendilingehalt: 11,0 Gew. %.

#### Beispiel 7

- 30            Man löst 4 g /3 mMol/  $\beta$ -Cyclodextrin mit 15 % Wassergehalt in 35 ml Wasser bei 60 °C. Unter Rühren tropft



- 11 -

man 1,05 g /3 mMol/ Phendilin-hydrochlorid aufgelöst in 8 ml 96 Vol. %-igem Äthanol zu. Das Gemisch wird in 5 Stunden auf Raumtemperatur gekühlt und über Nacht bei +4 °C stehen gelassen. Die ausgeschiedene kristalline weisse Substanz wird filtriert und getrocknet. Man erhält 3,8 g des lufttrockenen Phendilin-hydrochlorid- $\beta$ -Cyclodextrin-Komplexes, Phendilin-hydrochloridgehalt: 22,2 Gew. %.

#### Beispiel 8

Man löst 13,4 g /10 mMol/ 15 % Wasser enthaltendes  $\beta$ -Cyclodextrin in einem Gemisch von 160 ml Wasser und 10 ml 1 N Salzsäure bei 50 °C. Man gibt eine Lösung von 3,15 g /10 mMol/ Phendilin in 30 ml. 96 Vol. %-igem Äthanol zu. Das Gemisch wird in 4 Stunden auf Raumtemperatur abgekühlt und über Nacht bei +4 °C stehen gelassen. Die ausgeschiedene kristalline Substanz wird filtriert und getrocknet. Man erhält 11,2 g Phendilin-hydrochlorid- $\beta$ -Cyclodextrin Komplex mit einem Phendilin-hydrochloridgehalt von 20,5 Gew. %.

#### Beispiel 9

5,0 g des nach Beispiel 2 hergestellten Phendilin- $\beta$ -Cyclodextrin-Komplexes /Phendilingehalt: 10,7 Gew. %/ werden in einem Gemisch von 35 ml Wasser und 2 ml 1 N Salzsäure bei 37 °C gelöst. Die Lösung wird 24 Stunden stehen gelassen und die ausgeschiedene kristalline Substanz filtriert. Man erhält 2,0 g lufttrockenen Phendilin-hydrochlorid- $\beta$ -Cyclodextrin Komplex mit 21,2 Gew. % Phendilin-hydrochloridgehalt.

#### Beispiel 10

Nachweisung der Komplexstruktur des nach Beispiel 1 hergestellten Produktes durch Röntgendiffraktion  
Die charakteristischen Reflexionsspitzen erscheinen



- 12 -

bei signifikant verschiedenen 2  $6^\circ$  Winkelwerten an den Röntgendiffraktions-Pulveraufnahmen des  $\beta$ -Cyclodextrins und des Phendilin- $\beta$ -Cyclodextrins, und diese Tatsache weist auf die verschiedenen Kristallstrukturen hin. Da das in den Komplex eingeschlossene Molekül flüssig ist, bestätigt die unterschiedlich Kristallstruktur die Komplexbildung.

Untersuchung des nach Beispiel 1 hergestellten Produktes durch thermoanalytische Methoden

Die thermoanalytischen Untersuchungen zeigen wesentliche Unterschiede zwischen dem  $\beta$ -Cyclodextrin-Phendilin Komplex und dem physikalischen Gemisch des Phendilins und des  $\beta$ -Cyclodextrins. Das Verdampfen des Phendilins bzw. dessen Zersetzen beginnt bei  $150^\circ\text{C}$  und bis zum  $250^\circ\text{C}$  kann eine 98 %-ige Massenveränderung beobachtet werden. Cyclodextrin zersetzt sich ab  $270^\circ\text{C}$  und bei  $300^\circ\text{C}$  schmilzt das  $\beta$ -Cyclodextrin unter Zersetzen.

Das physikalische Gemisch verliert bei  $100^\circ\text{C}$  den Cyclodextrin-Wassergehalt und ab  $150$  bis  $250^\circ\text{C}$  den Phendilingehalt.

Der Wirkstoff setzt sich frei aus dem Komplex nur gleichzeitig mit der Zersetzung des Cyclodextrins, also bei  $270$ - $300^\circ\text{C}$ . Aus den thermoanalytischen Untersuchungen geht hervor, dass Phendilin mit  $\beta$ -Cyclodextrin in einem molaren Verhältnis von 1:2 Komplex bildet. Bei einem Überschuss von Phendilin benimmt sich der Phendilin-Überschuss wie in einem physikalischen Gemisch also die Zersetzung beginnt schon bei  $150$ - $250^\circ\text{C}$ .

Beispiel 11

Untersuchung der Lösbarkeit des nach Beispiel 7 hergestellten Phendilin-hydrochlorid- $\beta$ -Cyclodextrin Komplexes

Man löst in 10 ml Wasser bei  $37^\circ\text{C}$  Phendilin-hydro-



- 13 -

chlorid- $\beta$ -Cyclodextrin Komplex in einer Menge die 200 mg Phendilin Wirkstoff entspricht und die Lösung wird bei 150 Rot./Min. mit einem magnetischen Rührer gerührt.

5 Der Wirkstoffgehalt der Muster wird durch spektrophotometrische Methode bestimmt.

Die Ergebnisse des Versuches der Geschwindigkeit der Auflösung werden in der nachstehenden Tabelle zusammengefasst:

10	Zeit	Phendilin-hydrochlorid	Phendilin-hydrochlorid- $\beta$ -Cyclodextrin Komplex
	Minuten	Phendilin-Konzentration mg/ml	
15	1	1,2	13,3
	5	2,5	12,7
	15	2,4	12,9
	30	2,5	12,8
	60	2,6	13,3
	120	-	14,6

20 Untersuchung der Zusammensetzung des nach Beispiel 7 hergestellten Phendilin-hydrochlorid- $\beta$ -Cyclodextrin-Komplexes

25 Man rührt 0,22 g / 0,6 mMol/ Phendilin-hydrochlorid in 3 ml Wasser bzw. in  $\beta$ -Cyclodextrin Lösungen von verschiedener Konzentration bei 37 °C 3 Stunden mit einem magnetischen Rührer mit 150 Rot./Min. Die Konzentration des gelösten Phendilin-hydrochlorids wird spektrophotometrisch bestimmt und in Phendilin-Äquivalent ausgedrückt. Die Versuchsergebnisse werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst:



- 14 -

	$\beta$ -Cyclodextrin Konzentration		Phendilin Konzentration		$\beta$ -Cyclodextrin mMol
	mg/ml	mMol/l	mg/ml	mMol/l	Phendilin mMol
5	15	13,2	4,39	13,9	0,95
	20	17,6	5,95	18,6	0,95
	25	22,0	6,94	22,0	1,00
	30	26,4	7,51	23,8	1,10

Der Wert des  $\beta$ -Cyclodextrin Mol/Phendilin Mol Quotienten in der letzten Säule der Tabelle zeigt eindeutig, dass Phendilin-hydrochlorid mit  $\beta$ -Cyclodextrin praktisch einen 1:1 molaren Komplex bildet.

#### Beispiel 12

Herstellung eines aus dem nach Beispiel 3 hergestellten Phendilin- $\beta$ -Cyclodextrin Komplex tablettierte Präparates

15	Phendilin- $\beta$ -Cyclodextrin Komplex	398 g
	Magnesiumstearat	5 g
	kolloidale Kieselsäure	7 g
	mikrokristalline Cellulose /Avicel PH 102/	90 g

Die obigen Komponenten werden vermischt, homogenisiert und aus dem Pulvergemisch presst man Tabletten von einem Durchschnittsgewicht von 500 mg und Durchmesser von 13 mm.

Die Tabletten enthalten durchschnittlich 45 mg Phendilin und das entspricht 50 mg Phendilin-hydrochlorid. Diese Tablette enthält also mit einer 50 mg Phendilin-hydrochlorid enthaltenden Tablette äquivalenten Wirkstoff.





- 15 -

Beispiel 13Herstellung eines Syrups aus nach Beispiel 3hergestelltem Phendilin- $\beta$ -Cyclodextrin Komplex:

	Phendilin- $\beta$ -Cyclodextrin Komplex	5 g
5	Methyl-p-oxybenzoat	0,1 g
	Aromastoff	0,5 g
	Carboxymethylcellulose Natriumsalz	0,9 g
	mikrokristalline Cellulose /Avicel RC/	1,1 g
	Sorbit	35 g
10	destilliertes Wasser	ad 100 ml

- Das Natriumsalz der Carboxymethylcellulose wird ungefähr in der halben Menge Wasser gelöst, die Mikrokristalline Cellulose wird in der Lösung suspendiert und nach der Quellung der Suspension wird der Phendilin- $\beta$ -Cyclodextrin Komplex zugemischt. Methyl-p-oxybenzoat, der Aromastoff und der Sorbit werden in dem zurückbleibenden Wasser gelöst und die sor erhaltene Lösung wird zur obigen Suspension gegeben. Das Volumen der Suspension wird mit destilliertem Wasser bis 100 ml ergänzt und die Suspension wird homogenisiert.



- 16 -

## PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Inklusionskomplexen des N-/1-Phenyläthyl/-3,3-diphenylpropylamins oder dessen Hydrochlorids mit Cyclodextrin, dadurch gekennzeichnet, dass man die N-/1-Phenyläthyl/-3,3-diphenylpropylamin Base oder deren Hydrochlorid im wässrigen und/oder äthanolischen Medium auf die Base berechnet mit 1 mMol und auf das Hydrochlorid berechnet mit 1-3 mMol Cyclodextrin unter Rühren bei 4-60 °C umsetzt und erwünschtenfalls zur Herstellung des Hydrochlorid Komplexes den erhaltenen Komplex mit Salzsäure behandelt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man den N-/1-Phenyläthyl/-3,3-diphenylpropylamin und Cyclodextrin in einem molaren Verhältnis von 1:3 verwendet.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man den N-/1-Phenyläthyl/-3,3-diphenylpropylamin und Cyclodextrin in einem molaren Verhältnis von 1:1 verwendet.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man N-/1-Phenyläthyl/-3,3-diphenylpropylamin-hydrochlorid und Cyclodextrin in einem molaren Verhältnis von 1:1 verwendet.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-4, dadurch gekennzeichnet, dass man die Reaktion in wässrigem Medium auf 1 mMol Cyclodextrin berechnet in Gegenwart von 1-20 ml Wasser durchführt.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-4, dadurch gekennzeichnet, dass man die Reaktion in 5-32 Vol. %-igem wässrigen äthanolischen Medium durchführt.

7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man N-/1-Phenyläthyl/-3,3-diphenylpropylamin mit Cyclodextrin umsetzt.

- 17 -

8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man N-/1-Phenyläthyl/-3,3-diphenylpropylamin-hydrochlorid mit Cyclodextrin umsetzt.

5 9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Komplexbildung mit dem in situ gebildeten Hydrochlorid des N-/1-Phenyläthyl/-3,3-diphenylpropylamins durchführt.

10 10. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Cyclodextrin  $\alpha$ -Cyclodextrin verwendet.

11. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Cyclodextrin  $\beta$ -Cyclodextrin verwendet.

15 12. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Cyclodextrin  $\gamma$ -Cyclodextrin verwendet.

20 13. Pharmazeutische Präparate gekennzeichnet an einem pharmazeutisch wirksamen Gehalt an N-/1-Phenyläthyl/-3,3-diphenylpropylamin-Cyclodextrin Komplex oder N-/1-Phenyläthyl/-3,3-diphenylpropylamin-hydrochlorid-Cyclodextrin Komplex vermischt mit den üblichen pharmazeutisch verwendbaren Trägerstoffen.

25 14. N-/1-Phenyläthyl/-3,3-diphenylpropylamin- $\alpha$ -Cyclodextrin Komplex.

15. N-/1-Phenyläthyl/-3,3-diphenylpropylamin- $\beta$ -Cyclodextrin Komplex.

16. N-/1-Phenyläthyl/-3,3-diphenylpropylamin- $\gamma$ -Cyclodextrin Komplex.

30 17. N-/1-Phenyläthyl/-3,3-diphenylpropylamin-hydrochlorid- $\beta$ -Cyclodextrin Komplex.



172

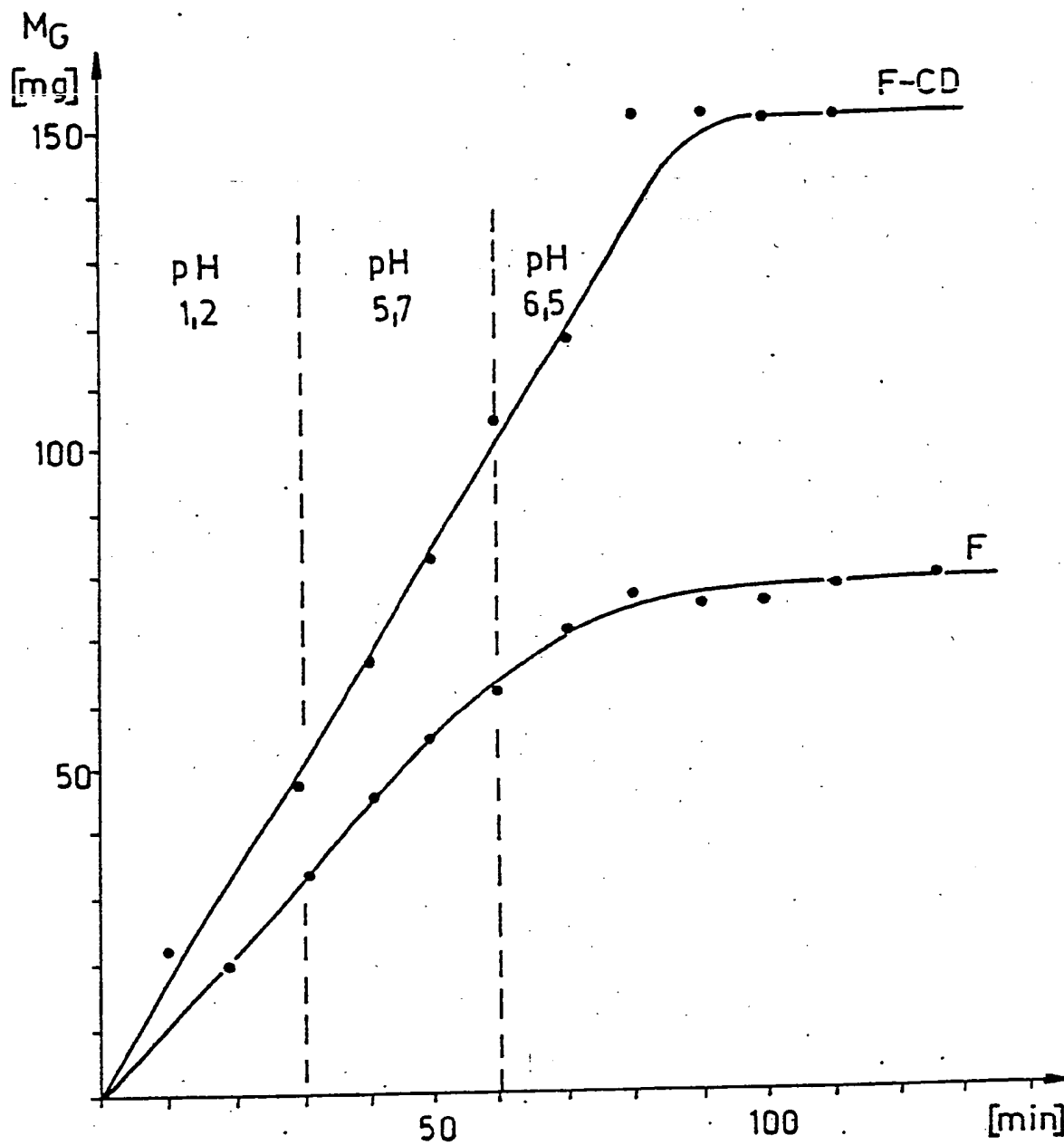


Diagramm Nr.1

FIG. 1

2/2

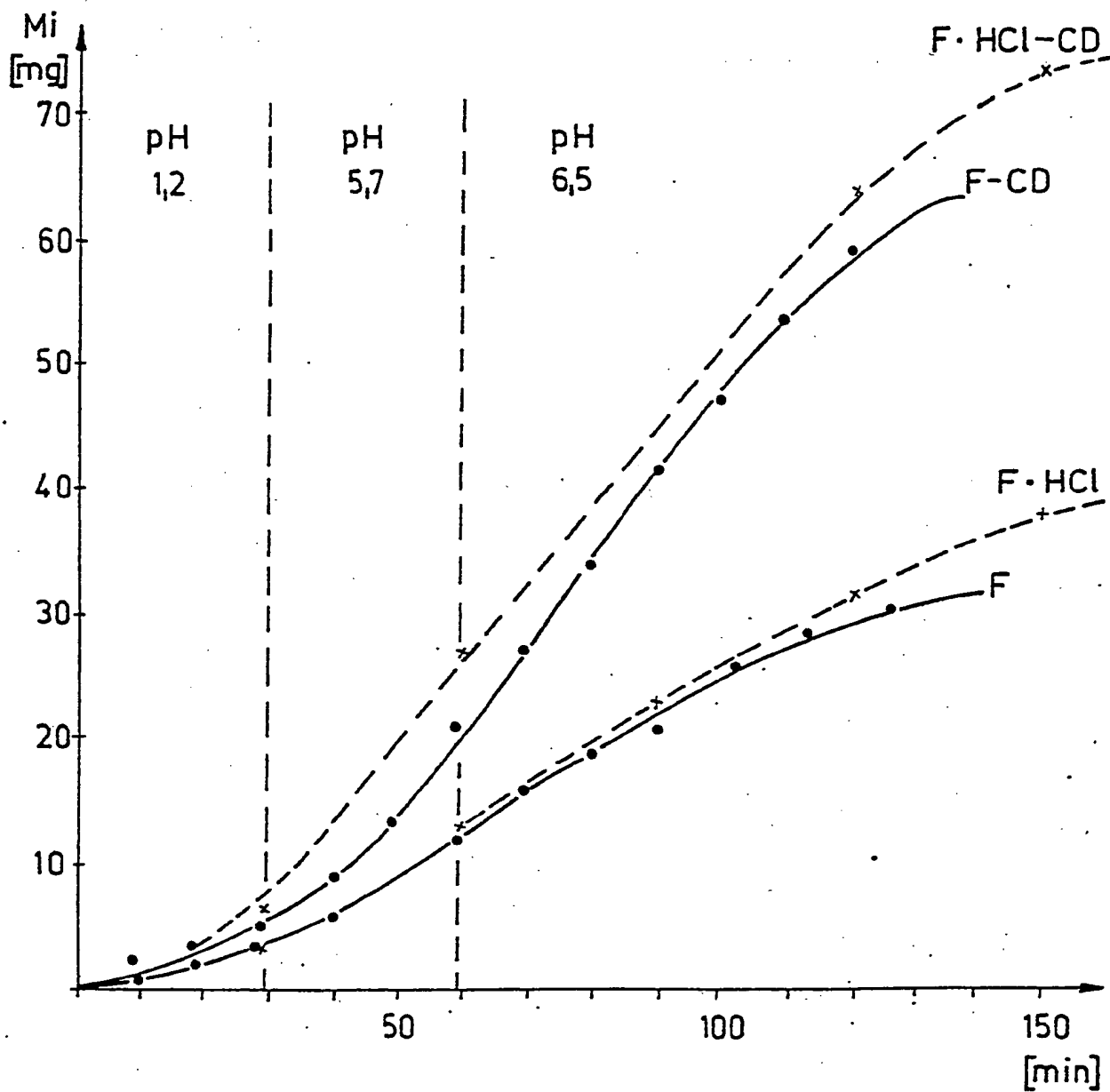


Diagramm Nr.2

FIG. 2

ERSATZBLATT



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/HU 82/00024

<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (If several classification symbols apply, indicate all) <sup>1</sup>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC <sup>2</sup>		
C 08 B 37/16		
<b>II. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum Documentation Searched <sup>4</sup>		
Classification System	Classification Symbols	
IPC	C08B 37/16	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>5</sup>		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <sup>14</sup>		
Category <sup>6</sup>	Citation of Document, <sup>15</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>17</sup>	Relevant to Claim No. <sup>18</sup>
A	"Chemical and Pharmaceutical Bulletin" volume 23, no 7, published on July 1975, (Tokio, Japan), Kaneto Uekama et al. "Inclusion Complexes of CinnamicAcids with Cyclodextrins. Mode of Inclusion in Aqueous Solution" 1421-1430	1
A	"Chemical and Pharmaceutical Bulletin" volume 23, no.12, published on December 1975 (Tokio, Japan), Masashi Kurozumi et al. "Inclusion Compounds of Non-Steroidal Antiinflammatory and other Slightly Water Soluble Drugs with -and- Cyclodextrins in Powdered Form", 3062-3068	1
A	SU, A, 915807 (Szejtli, Jozsef et al.). 23 March 1982 (23.03.82)	1
<p><sup>6</sup> Special categories of cited documents: <sup>15</sup></p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the International filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date of the Actual Completion of the International Search <sup>1</sup>	Date of Mailing of this International Search Report <sup>1</sup>	
25 August 1982 (25.08.82)	10 September 1982 (10.09.82)	
International Searching Authority <sup>1</sup>	Signature of Authorized Officer <sup>20</sup>	
USSR-STATE COMMITTEE FOR INVENTIONS AND DISCOVERIES		

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen: PCT/HU82/00024

<b>I. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS</b> (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) <sup>3</sup>		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder sowohl nach der nationalen Klassifikation als auch nach der IPC <div style="text-align: center; font-weight: bold; font-size: 1.2em;">C08B 37/16</div>		
<b>II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE</b>		
Recherchiertes Mindestprüfgebiet <sup>4</sup>		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
IPK	C08B 37/16	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfgebiet gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen <sup>5</sup>		
<b>III. ALS BEDEUTSAM ANZUSEHENDE VERÖFFENTLICHUNGEN</b> <sup>14</sup>		
Art +	Kennzeichnung der Veröffentlichung, <sup>16</sup> mit Angabe, soweit erforderlich, der in Betracht kommenden Teile <sup>17</sup>	Betr. Anspruch Nr. 18
A	"Chemical and Pharmaceutical Bulletin", Band 23, N°7, veröffentlicht im Juli 1975, (Tokyo, Japan); Kaneto Uekama u.a. "Inclusion Complexes of Cinnamic Acids with Cyclodextrins. Mode of Inclusion in Aqueous Solution", 1421-1430	1
A	"Chemical and Pharmaceutical Bulletin", Band 23, N°12, veröffentlicht in Dezember 1975 (Tokyo, Japan), Masashi Kurozumi u.a. "Inclusion Compounds of Non-Steroidal Antiinflammatory and other Slightly Water Soluble Drugs with -and- Cyclodextrins. in Powdered Form", 3062-3068	1
A	SU, A, 915807 (Szejtli, József u.a.), 23 März 1982 (23.03.82)	1
+ Besondere Arten von angegebenen Veröffentlichungen: <sup>15</sup>		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert</p> <p>"E" frühere Veröffentlichung, die erst am oder nach dem Anmeldedatum erschienen ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die aus anderen als den bei den übrigen Arten genannten Gründen angegeben ist</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem Anmeldedatum, aber am oder nach dem beanspruchten Prioritätsdatum erschienen ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die am oder nach dem Anmeldedatum erschienen ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis der der Erfindung zugrundeliegenden Prinzipien oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben wurde</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung</p> </div> </div>		
<b>IV. BESCHEINIGUNG</b>		
Datum des tatsächlichen Abschlusses der Internationalen Recherche <sup>2</sup> <div style="text-align: center; font-weight: bold;">25 August 1982 (25.08.82)</div>	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts <sup>2</sup> <div style="text-align: center; font-weight: bold;">10 September 1982 (10.09.82)</div>	
Internationale Recherchenbehörde <sup>1</sup> <div style="text-align: center; font-weight: bold;">ISA/SU</div>	Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten <sup>20</sup> <div style="text-align: center;">               (L. Komarowa)           </div>	

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**